

# PROTOCOLOS

## *clínicos*

### *Sintomas do Trato Urinário Inferior (LUTS) no Homem*

Inclui hiperplasia benigna da próstata,  
exclui origem neurológica ou maligna

*Autores*

Arnaldo Figueiredo, Miguel Pereira, Paulo Príncipe,  
Rui Nogueira, Tomé Lopes, Tiago Maricoto

NOVA VERSÃO ATUALIZADA 2017



Associação  
Portuguesa  
de Urologia



Para efeitos de transparência, informamos que a GSK colaborou no financiamento da presente publicação. O seu conteúdo reflete as opiniões, critérios, conclusões e/ou resultados dos próprios autores, os quais poderão não coincidir necessariamente com os da GSK. A GSK recomenda sempre a utilização dos seus produtos de acordo com o Resumo das Características do Medicamento aprovado pelas Autoridades.

Esta publicação é patrocinada por GSK

© 2017 desta edição por Springer Healthcare Ibérica S.L.

© 2017 Os Autores

ISBN: 978-84-697-5629-4

Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida, transmitida ou guardada sob qualquer forma ou por qualquer processo mecânico ou eletrónico, incluindo fotocópia, gravação ou através de um sistema de armazenamento e extração de informação, sem a autorização prévia por escrito dos Autores e/ou da Springer Healthcare Ibérica.

Não obstante todo o cuidado exercido na compilação e verificação do conteúdo desta publicação, os Autores, a Springer Healthcare Ibérica e os seus associados não são responsáveis pela atualidade da informação, por quaisquer erros, omissões ou imprecisões ou por quaisquer consequências que ocorram como resultado desta publicação. Também não se responsabilizam por possíveis danos e prejuízos que possam causar a indivíduos e instituições em consequência da utilização da informação, métodos, produtos, instruções e ideias expressas nesta publicação. Tendo em conta a rapidez com que as ciências médicas avançam, os Autores, a Springer Healthcare Ibérica e os seus associados recomendam sempre a confirmação dos diagnósticos e dosagens que se indicam nesta publicação. A inclusão ou exclusão de qualquer produto não implica a promoção ou rejeição da sua utilização. O uso de denominações comerciais destina-se meramente à identificação do produto e não implica a sua recomendação. As opiniões expressas não refletem necessariamente as dos Autores ou as da Springer Healthcare Ibérica e os seus associados.



**Springer Healthcare**

**Springer Healthcare Ibérica, S.L.**

Rosario Pino, 14 - 4ª planta. 28020 Madrid. Espanha

Tel: +34 91 555 40 62

[www.springerhealthcare.com](http://www.springerhealthcare.com)

[www.formacionspringerhealthcare.com](http://www.formacionspringerhealthcare.com)

Part of the Springer Nature group

# ÍNDICE

<b>PREFÁCIO</b> .....	3
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	4
<b>DIAGNÓSTICO</b> .....	9
<b>TRATAMENTO</b> .....	14
<b>CRITÉRIOS DE REFERENCIAÇÃO À CONSULTA DE UROLOGIA</b> .....	21
<b>NORMAS DE ORIENTAÇÃO E ALGORITMOS</b> .....	22
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	23



# PREFÁCIO

A Associação Portuguesa dos Médicos de Medicina Geral e Familiar (APMGF) e a Associação Portuguesa de Urologia (APU), num trabalho conjunto, prepararam a atualização deste Protocolo Clínico de Avaliação e Tratamento dos Sintomas do Trato Urinário Inferior (LUTS) no homem. Desejamos que este seja um guia objetivo que espelhe a realidade da nossa prática diária, com indicações de atuação nos homens com LUTS, permitindo aos médicos de Medicina Geral e Familiar a aquisição de conhecimentos, o desenvolvimento de atitudes e de aptidões necessárias para vigiar estes doentes.

Os LUTS no homem adulto são muito frequentes, têm um elevado impacto na qualidade de vida e um importante custo económico para a sociedade. O melhor conhecimento do aparelho urinário inferior e da etiologia multifatorial, associada ao aparecimento destes sintomas, mudaram a atenção dos clínicos da hiperplasia benigna da próstata (HBP) para os sintomas de uma forma mais generalizada, apesar de que a HBP, pela sua elevada frequência entre os homens adultos, constitua o fator que mais contribui para estes sintomas.

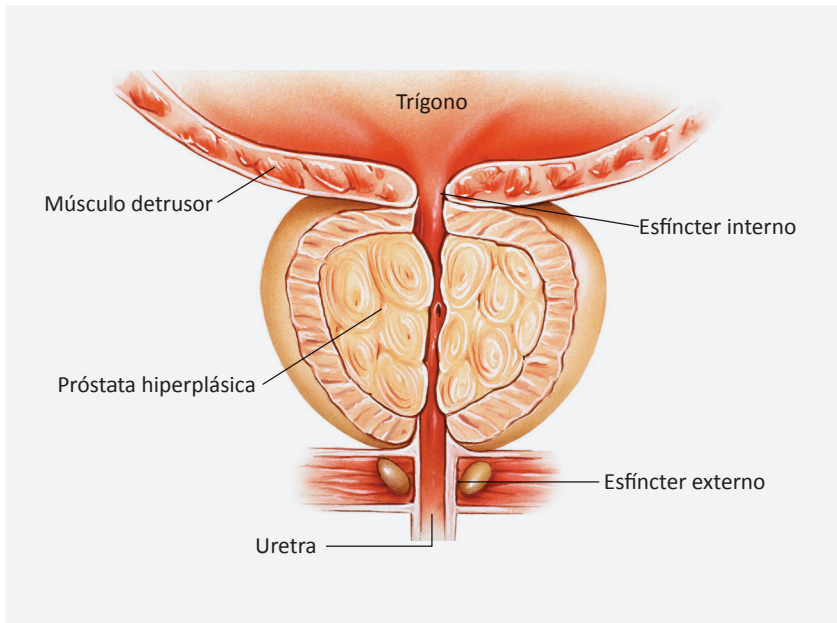
Um correto acompanhamento dos doentes com estes sintomas, partilhado entre os Cuidados de Saúde Primários e a Urologia, permite tratar de um modo eficaz os LUTS e minimizar o seu impacto na qualidade de vida dos homens. Este Protocolo Clínico dirige-se a homens com idade igual ou superior a 40 anos que procuram ajuda devido a apresentarem LUTS por várias razões, tais como HBP, Bexiga Hiperativa ou Noctúria. Ficam excluídos deste manual os LUTS de origem neurológica ou por patologia maligna.

Esta cooperação entre médicos das duas especialidades tem como objetivo a partilha das realidades clínicas e técnicas de cada área de saber. Por conseguinte, para que fosse adequada à realidade da prática da Medicina Geral e Familiar Portuguesa, esta cooperação passou pela concetualização conjunta do livro e respetivas escolhas temáticas, bem como pela definição da estrutura científica do mesmo. Pretende-se assim otimizar a colaboração entre os médicos dos cuidados de saúde primários e secundários, em que os principais beneficiários são os doentes.

# INTRODUÇÃO

## Conceitos gerais

A bexiga é um órgão cuja função é o armazenamento de urina e a sua expulsão quando socialmente adequado. As suas propriedades visco-elásticas permitem armazenar grandes quantidades de líquido a baixa pressão (acomodação). O seu músculo liso (detrusor) é ativado voluntariamente durante a fase de esvaziamento e a sua capacidade contrátil deverá permitir o completo esvaziamento vesical (**Figura 1**).



| **Figura 1.** Relação entre a bexiga e a próstata hiperplásica.

A uretra e o esfíncter urinário devem manter a estanqueidade do aparelho urinário inferior durante a fase de enchimento e relaxar convenientemente para permitir um fluxo de urina a baixa resistência, com um adequado esvaziamento da bexiga.

A próstata é uma glândula sexual acessória, ovoide, com cerca de 20 gramas de peso. Esta glândula está situada na base da bexiga e inclui os primeiros centímetros da uretra (uretra prostática). Produz secreções que contribuem para o volume do esperma, ajudando a manter a vitalidade e a mobilidade dos espermatozoides.

Qualquer alteração orgânica ou funcional destes órgãos, que constituem o aparelho urinário inferior, podem causar sintomas (LUTS). Estes sintomas são classicamente divididos em sintomas de armazenamento, esvaziamento e pós-miccionais (**Figura 2**).



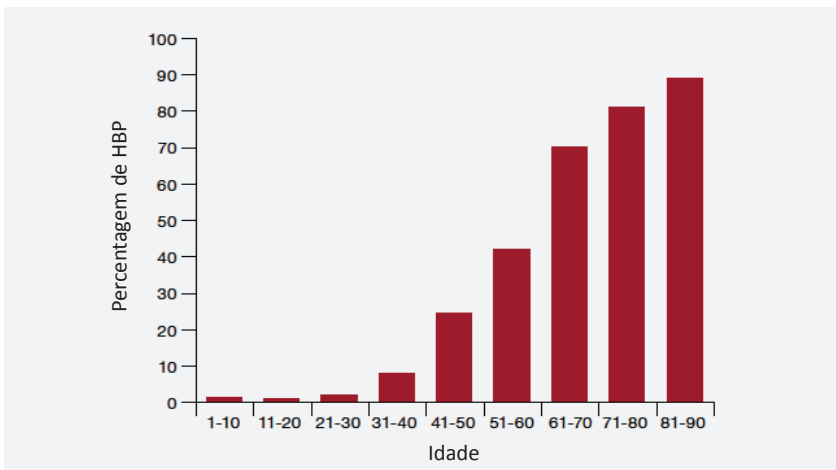
| **Figura 2.** Sintomas do trato urinário inferior.

### Epidemiologia

Os LUTS são muito prevalentes e podem causar incômodo e perda de qualidade de vida. Estão intimamente relacionados com o envelhecimento e associados a custos elevados que, com as alterações demográficas atuais, muito provavelmente aumentarão no futuro.

De acordo com a avaliação de sintomas, através do *International Prostate Symptom Score* (IPSS), estima-se que a incidência de LUTS moderados a graves ronde os 30% em homens com idade superior a 50 anos<sup>1</sup>, sendo similar em todos os países industrializados<sup>2</sup>.

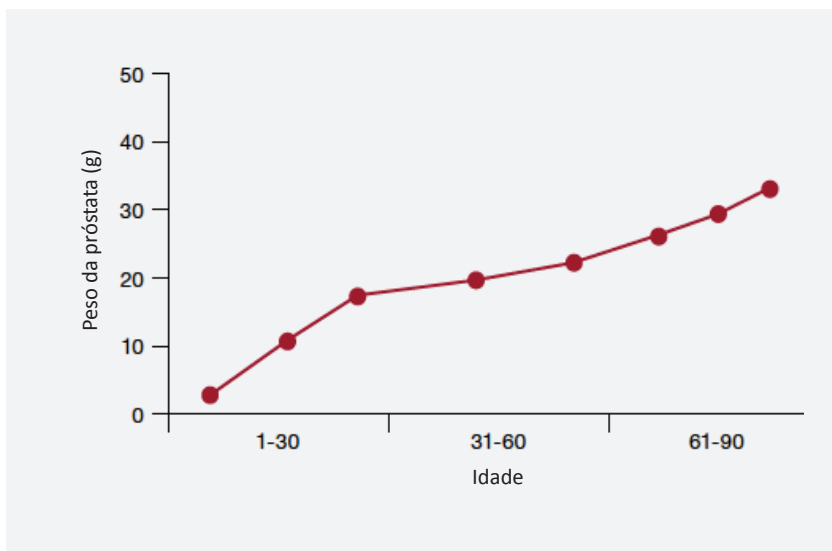
A prevalência de HBP diagnosticada histologicamente aumenta de 8% nos homens com idades entre os 31 e 40 anos, para 40% a 50% em homens com 51 a 60 anos e mais de 80% acima dos 80 anos<sup>3</sup> (**Figura 3**).



| **Figura 3.** Prevalência de hiperplasia benigna da próstata de acordo com a idade (Fonte: Berry SJ, *et al.* J Urol 1984;132:474).

## Etiologia da HBP

A partir dos 30 anos de idade e sob estimulação androgénica (di-hidrotestosterona – DHT) pode haver proliferação das células da zona de transição ou periuretral da próstata, resultando num aumento de volume deste órgão (BPE – *benign prostatic enlargement*) (Figura 4), obstrução da uretra prostática (BPO – *benign prostatic obstruction*) e sintomas do trato urinário inferior (LUTS – *lower urinary tract symptoms*), a tríade que define a doença HBP.



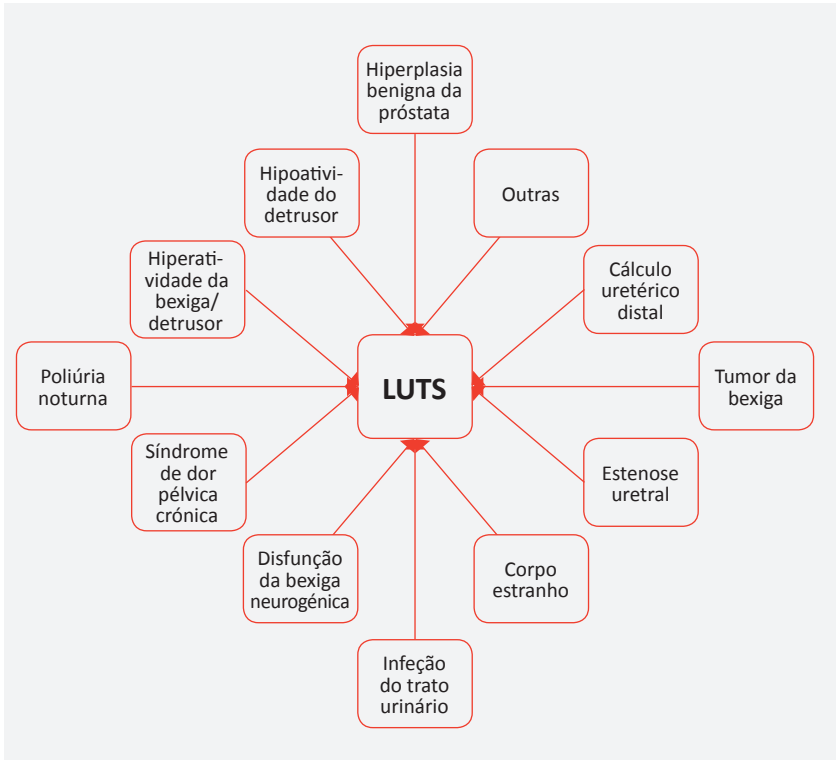
| **Figura 4.** Aumento do peso da próstata dependente da idade (Fonte: Berry SJ, *et al.* J Urol. 1984;132:474).

A HBP é uma das doenças benignas mais frequentes entre os homens. Todavia, nem sempre os LUTS estão relacionados com esta doença (Figura 5).

A disfunção vesical, assim como outras anomalias estruturais ou funcionais do trato urinário ou tecidos circundantes, também podem causar LUTS, incluindo a hiperatividade do detrusor/bexiga com os sintomas de armazenamento associados ou a hipocontratilidade do detrusor/bexiga com a dificuldade na fase de esvaziamento.

Não esquecer que muitas patologias do foro não urológico também contribuem para o aparecimento dos sintomas urinários, em especial a noctúria.

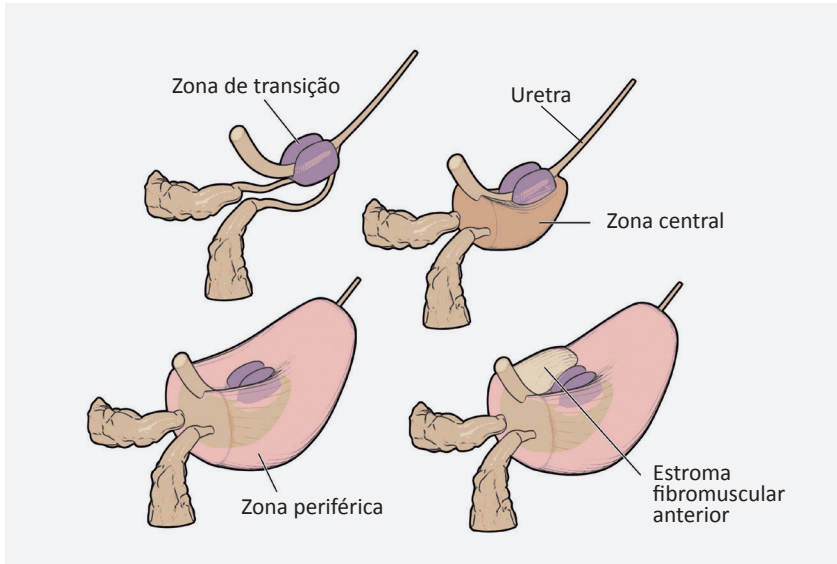




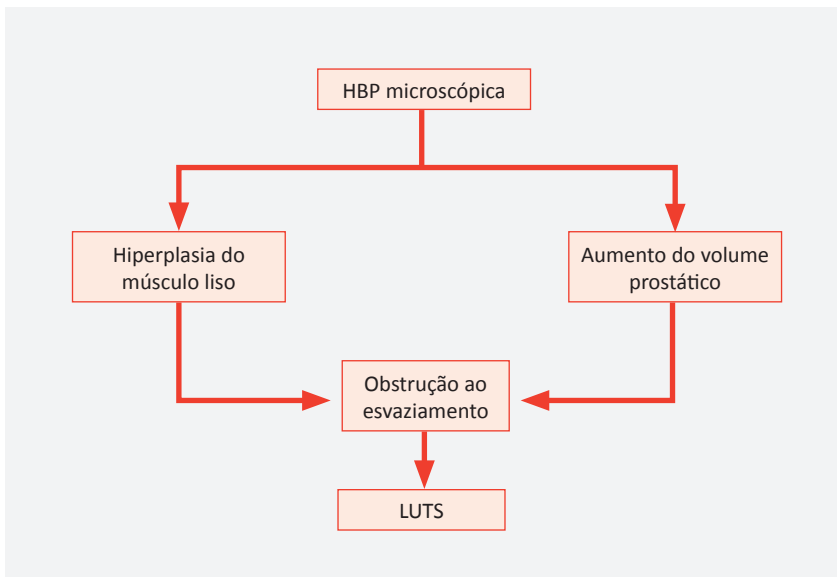
| **Figura 5.** Causas de LUTS no homem.

### *Fisiopatologia da HBP*

A HBP ocorre a partir da zona de transição ou periuretral da próstata (**Figura 6**). Os nódulos hiperplásicos comprometem primariamente o componente do estroma e, em menor grau, as células epiteliais. Um dos principais componentes do estroma prostático é o músculo liso, que contém recetores alfa-adrenérgicos, cujo estímulo pelo sistema nervoso neurovegetativo (simpático ou adrenérgico) leva à contração desta glândula, com agravamento da obstrução uretral (**Figura 7**). Estes recetores são um alvo terapêutico para o controlo dos sintomas desta doença (antagonistas alfa-adrenérgicos).



| **Figura 6.** Anatomia da próstata.



| **Figura 7.** Fisiopatologia dos LUTS secundários à hiperplasia benigna da próstata.

O principal mediador do crescimento prostático é a di-hidrotestosterona (DHT), um metabolito da testosterona que é formado nas células prostáticas, por clivagem da testosterona. A enzima 5-alfa-redutase converte a testosterona em DHT. Por esta razão, esta enzima é um alvo terapêutico para a redução do volume da próstata, com os inibidores da 5-alfa-redutase (5-ARI)<sup>4</sup>.

## DIAGNÓSTICO

A avaliação dos LUTS é essencialmente clínica, baseada na apresentação de queixas urinárias baixas (LUTS).

Os exames complementares servem para orientar o diagnóstico e estabelecer a sua etiopatogenia de modo a orientar o tratamento, assim como para descartar complicações desta doença.

A gravidade da HBP pode ser medida utilizando o questionário IPSS<sup>5</sup>, que inclui questões acerca dos sintomas urinários e do seu impacto na qualidade de vida. O questionário IPSS traduzido em português é apresentado na **tabela 1**.

O IPSS é um questionário autoaplicável composto por perguntas que avaliam a frequência de sete sintomas associados à HPB. A oitava pergunta, em separado, avalia a qualidade de vida do homem em relação ao seu padrão miccional. Quanto maior o resultado desta pergunta, pior é a sua qualidade de vida. As respostas recebem uma pontuação que varia entre zero a cinco de acordo com a frequência dos sintomas. A soma destas pontuações fornece o *score* de sintomas, que pode variar entre zero a 35. A avaliação dos resultados é feita de acordo com a seguinte escala:

- Sintomas ligeiros: *score* de 0 a 7.
- Sintomas moderados: *score* de 8 a 19.
- Sintomas graves: *score* de 20 a 35.

Na **tabela 2** apresenta-se, de acordo com as recomendações recentes da *European Association of Urology*, a abordagem diagnóstica inicial indicada na suspeita de HBP<sup>6</sup>.

No diário miccional, que consiste no registo das micções e respetivos volumes ao longo de dias sucessivos, está indicado quando predominam os sintomas de armazenamento ou quando a noctúria constitui o sintoma dominante. Trata-se de um método de avaliação de baixo custo e que nos permite obter informação sobre os sintomas urinários do doente. Na **tabela 3** é apresentado um exemplo de um diário miccional.

O antígeno específico da próstata (PSA) é uma proteína produzida pelas células epiteliais das glândulas prostáticas, doseável perifericamente, e que está tipicamente aumentada em casos de patologia prostática, incluindo no cancro da próstata e na HBP. O PSA tem um bom valor preditivo para avaliar o volume da próstata (PSA total e livre) – a sua especificidade e sensibilidade rondam perto de 70% e, para diferentes pontos de corte de volume prostático e diferentes idades, a área sob a curva (AUC) varia entre 0,76 e 0,78 (**Tabela 4**). Apresenta por isso um bom poder discriminativo<sup>6</sup>. Não obstante, a indicação *major* para prescrição da determinação do PSA auxiliar o diagnóstico de carcinoma da próstata é na monitorização de doentes com carcinoma da próstata após tratamento<sup>7</sup>.

**TABELA 1**

Questionário IPSS							
	Nenhuma	Menos de 1 vez em 5	Menos de ½ das vezes	Metade das vezes	Mais de ½ das vezes	Quase sempre	TOTAL
No último mês, quantas vezes ficou com a sensação de não esvaziar completamente a bexiga?	0	1	2	3	4	5	
No último mês, quantas vezes teve de urinar novamente menos de 2 horas após ter urinado?	0	1	2	3	4	5	
No último mês, quantas vezes observou que, ao urinar, parou e recomeçou várias vezes?	0	1	2	3	4	5	
No último mês, quantas vezes observou que foi difícil conter a urina?	0	1	2	3	4	5	
No último mês, quantas vezes observou que o jato urinário estava fraco?	0	1	2	3	4	5	
No último mês, quantas vezes teve de fazer força para começar a urinar?	0	1	2	3	4	5	
	<b>Nenhuma</b>	<b>1 vez</b>	<b>2 vezes</b>	<b>3 vezes</b>	<b>4 vezes</b>	<b>5 vezes ou mais</b>	
No último mês, quantas vezes em média teve de se levantar à noite para urinar?	0	1	2	3	4	5	
<b>Total de sintomas</b>							
Qualidade de vida	<b>Muito satisfeito</b>	<b>Satisfeito</b>	<b>Pouco satisfeito</b>	<b>Confuso</b>	<b>Insatisfeito</b>	<b>Infeliz</b>	<b>Muito infeliz</b>
Se tivesse que passar o resto dos seus dias com esse padrão miccional como se sentiria?	0	1	2	3	4	5	6

TABELA 2

Recomendações de abordagem inicial diagnóstica da HBP; adaptado de EUA <i>Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms</i> (LUTS), incl. <i>Benign Prostatic Obstruction</i> (BPO), EAU 2017 <sup>6</sup>	
Intervenção	Comentário
História clínica, exame objetivo, questionário de qualidade de vida (IPSS)	<p>Importante despistar doenças neurológicas e médicas. Rever medicação atual, hábitos e estilo de vida, fatores emocionais e psicológicos.</p> <p>Utilizar um questionário de autopreenchimento validado para objetivar e quantificar LUTS. Os diários miccionais são particularmente úteis em doentes com noctúria e/ou sintomas de armazenamento.</p> <p>O exame objetivo, incluindo o toque retal, deve ser feito por rotina. O corrimento uretral, a estenose do meato, a fimose e o cancro do pénis devem ser excluídos.</p>
Exame de urina (tira teste ou sedimento urinário)	Avaliação de infeção do trato urinário, micro-hematúria e diabetes <i>mellitus</i> .
PSA	Apenas se um diagnóstico de cancro da próstata implicar uma mudança da abordagem terapêutica ou se for útil no tratamento e/ou no processo de tomada de decisão.
Avaliação da função renal (creatinina sérica ou TFGe)	Despiste de deterioração da função renal, quando houver suspeita pela história e exame objetivo, ou na presença de hidronefrose ou quando se considera tratamento cirúrgico.
Urina residual pós-miccional	Deve fazer parte da avaliação de rotina pois pode indicar o estado de equilíbrio mecânico entre o grau de obstrução urinária e a atividade do músculo detrusor da bexiga.
Urofluxometria	Pode realizar-se na avaliação inicial e antes de qualquer tratamento. Útil na monitorização da resposta ao tratamento.
Imagiologia (trato urinário superior, próstata)	<p>A ecografia do trato urinário superior deve realizar-se em situações de volume residual pós-miccional elevado, hematúria ou história de urolitíase.</p> <p>A ecografia transabdominal ou transrectal da próstata deve ser realizada quando auxilia a escolha da terapêutica apropriada ou quando se considera o tratamento cirúrgico.</p> <p>A uretrocistoscopia deve ser realizada para excluir patologia da bexiga/uretra e/ou antes de tratamentos minimamente invasivos/cirúrgicos, caso os resultados possam alterar o tratamento.</p> <p>As técnicas urodinâmicas permitem explorar os mecanismos funcionais dos LUTS e identificar fatores de risco para resultados adversos.</p>

**TABELA 3**

Diário miccional					
Aponte todos os eventos descritos na tabela decorridos durante o período do dia e da noite, durante três dias.					
Horário	Quantidade e tipo de líquido ingerido	Volume urina	Necessidade urgente de urinar: + ligeira ++ moderada +++ grave	Caso tenha perda involuntária de urina  Quantidade: + gotas ++ colheres +++ copos	Atividade na ocasião da perda urinária ou da urgência (tosse, espirro, levantar-se, exercícios...)
Exemplo					
9 h	200 mL chá				
10 h		150 mL	+		

**TABELA 4**

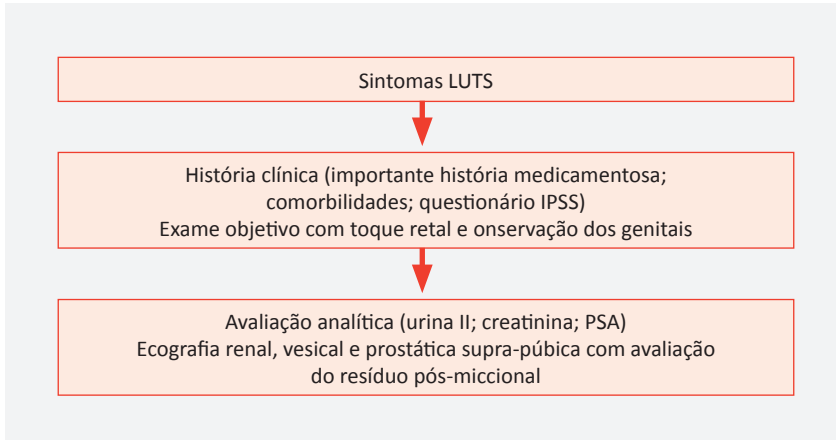
Critérios para deteção de homens com volume prostático > 40 mL (para uma especificidade de 70% e sensibilidade de 65-70%)			
	Década de vida		
	50s	60s	70s
Nível de PSA	> 1,6 ng/mL	> 2,0 ng/mL	> 2,3 ng/mL

Na abordagem diagnóstica da HBP é fundamental a exclusão de outras patologias, bem como de complicações inerentes à HBP (**Tabela 5**).

**TABELA 5**

Diagnóstico diferencial de hiperplasia benigna da próstata
HBP não-complicada/complicada
<b>Outras causas:</b> Neoplasia (próstata, bexiga) Prostatite Disfunção vesical Infeção urinária Estenose uretral Síndromas com poliúria (hipercalcemia, diabetes <i>mellitus</i> , diabetes insípida)

Em resumo, a abordagem diagnóstica dos LUTS deverá seguir o fluxograma da **figura 8**.



| **Figura 8.** Fluxograma diagnóstico da hiperplasia benigna da próstata.

### *Noctúria*

A noctúria é definida como a necessidade de o doente se levantar durante a noite para urinar. A causa é variável, podendo ter origem comportamental, sistémica, numa perturbação do sono primária ou secundária ou numa disfunção do trato urinário inferior, como é o caso da obstrução infravesical. A avaliação do doente com noctúria deverá ser capaz de estabelecer se o doente tem poliúria (global ou noturna), LUTS, uma perturbação do sono ou um quadro misto. Entre as causas não-urológicas da noctúria incluem-se aspetos comportamentais como a ingestão excessiva de líquidos ao final do dia ou durante a noite e o consumo de café ou álcool, doenças como a apneia obstrutiva do sono, a insuficiência cardíaca congestiva, a diabetes *mellitus* mal controlada e alguns fármacos (por exemplo, diuréticos, lítio ou inibidores da SGLT-2)<sup>6,8</sup>.

# TRATAMENTO

## *Vigilância ativa*

Muitos homens com LUTS não se sentem muito incomodados com os sintomas no seu dia-a-dia, podendo assim ser acompanhados apenas com aconselhamento comportamental, sem terapêutica farmacológica ou cirúrgica, pelo menos inicialmente. Esta forma de acompanhamento denomina-se de vigilância ativa<sup>6</sup>. Por vigilância ativa entende-se aconselhamento, educação para a saúde, monitorização periódica e alterações no estilo de vida<sup>6</sup>. A modificação no estilo de vida pode ser útil na melhoria dos sintomas.

Entre estas modificações incluem-se:

- Diminuição da ingestão de líquidos em alturas específicas do dia, nomeadamente ao final da tarde e à noite, com o objetivo de reduzir a frequência urinária quando esta é mais inconveniente (por exemplo, durante a noite ou a presença em eventos públicos);
- Reduzir ou eliminar o consumo de café ou álcool (efeito diurético e irritante vesical, que aumenta a frequência, urgência e noctúria);
- Utilização de técnicas de relaxamento perineal ou micção em dois tempos;
- Espremer a uretra no final da micção para prevenir o gotejo terminal;
- Técnicas de distração tais como exercícios respiratórios, pressão perineal e técnicas mentais para desviar o pensamento da bexiga e casa de banho, e para ajudar a controlar os sintomas de armazenamento;
- Treino da bexiga para encorajar os homens a aguentar quando tenham urgência sensitiva, com o objetivo de aumentar a capacidade da bexiga e o intervalo entre micções;
- Rever a medicação e otimizar a posologia, ou substituir por fármacos com menos efeitos urinários (particularmente, no caso dos diuréticos);
- Fornecer a assistência necessária quando há limitações da destreza, mobilidade ou estado mental;
- Tratamento da obstipação.

## *Terapêutica farmacológica*

Entre as classes de agentes terapêuticos utilizados na terapêutica da HBP incluem-se:

- alfa-bloqueantes;
- inibidores da 5-alfa-redutase (5-ARI);
- antagonistas dos recetores muscarínicos;
- inibidores da fosfodiesterase 5;
- agonistas beta-3.

Estão ainda disponíveis as seguintes associações fixas:

- alfa-bloqueantes + inibidores da 5-alfa-redutase;
- alfa-bloqueantes + antagonistas dos recetores muscarínicos. (**Tabela 6**)



TABELA 6

Principais fármacos utilizados nos LUTS e na hiperplasia benigna da próstata			
Grupo	Regime posológico	Início de ação	Mecanismo de ação
Inibidores $\alpha$ (alfuzosina, terazosina, doxazosina)	1x/dia; titulação da dose	Aprox. 4-6 semanas	Relaxamento do músculo liso prostático
Inibidores $\alpha_1$ (tansulosina, silodosina*)	1x/dia; sem titulação da dose	Rápido (< 1 semana)	Relaxamento do músculo liso prostático
Inibidores 5- $\alpha$ -reductase (finasterida, dutasterida**)	1x/dia; sem titulação da dose	Aprox. 6-12 meses	Redução do volume prostático
Antagonistas dos recetores muscarínicos (cloreto de tróspio, flavoxato, fesoterodina, oxibutinina, propiverina, solifenacina, tolterrodina)	Variável, de acordo com o fármaco	Aprox. 1 semana	Relaxamento do músculo liso do trato urinário
Inibidores da fosfodiesterase 5 (tadalafil 5 mg)	1x/dia	Aprox. 1 semana	Redução do tónus do músculo liso da próstata e da bexiga; aumento da perfusão sanguínea
Agonistas beta-3 (mirabegron)	1x/dia, com líquidos	Eficaz no primeiro momento de avaliação nos estudos, à semana 4	Relaxamento do músculo liso da bexiga
Desmopressina	1x/dia, antes de deitar	Dependente da duração do período de ajuste de dose	Análogo sintético da hormona antidiurética; diminui o volume urinário
Associação fixa dutasterida + tansulosina	1x/dia	Aprox. 1 semana (sintomas – tansulosina); Aprox. 6 meses (redução VP – dutasterida)	Relaxamento do músculo liso (tansulosina) + redução do volume prostático (dutasterida)
Associação solifenacina + tansulosina	1x/dia	Rápido (dentro de 1 semana)	Relaxamento do músculo liso prostático (tansulosina) + detrusor (solifenacina)

\*Específica para os recetores  $\alpha$ -1a.

\*\*Duplo inibidor das 5AR (tipo 1 e 2).

A fitoterapia existe como uma das opções disponíveis para o tratamento dos sintomas associados à HBP. No entanto, devido à pouca robustez e clareza dos dados clínicos apresentados, as *guidelines* internacionais não fazem qualquer tipo de recomendação específica para esta classe de fármacos<sup>6</sup>.

### Alfa-bloqueantes

Os alfa-bloqueantes atuam através do relaxamento do músculo liso na próstata e na uretra, bloqueando os recetores alfa-adrenérgicos presentes no músculo liso do estroma da próstata, permitindo um melhor fluxo urinário.

Os alfa-bloqueantes têm um início de ação rápido e, como tal, são fármacos de primeira linha nos doentes com queixas moderadas a graves e com impacto na qualidade de vida<sup>6</sup>. Contudo, não impedem a progressão da doença.

Entre os alfa-bloqueantes, os principalmente utilizados no tratamento da HBP são a doxazosina, tansulosina, alfuzosina e silodosina.

Atualmente, já foram caracterizados três subtipos de recetores alfa-1 adrenérgicos: 1A, 1B e 1D. A terazosina, doxazosina e alfuzosina antagonizam a atividade dos três subtipos de recetores com afinidade similar, enquanto a tansulosina tem seletividade relativa para os recetores 1A e 1D. A silodosina é um antagonista relativamente seletivo dos recetores alfa-1A. As meta-análises publicadas até à data não encontram diferenças significativas de eficácia entre os alfa-bloqueantes, embora tenha havido poucos estudos que façam comparações diretas entre estes.

Os efeitos adversos destes fármacos incluem hipotensão ortostática, tonturas, cefaleias, astenia, congestão nasal e alterações da ejaculação<sup>6,9</sup>. Neste aspeto, contrariamente à eficácia, os diferentes alfa-bloqueantes já apresentam diferenças importantes. Os efeitos vasodilatadores são mais pronunciados com a doxazosina e terazosina e menos comuns com a alfuzosina e tansulosina; o risco de hipotensão com a silodosina é comparável ao do placebo<sup>6</sup>.

### Inibidores da 5-alfa-redutase (5-ARI)

Os 5-ARI inibem a conversão da testosterona em DHT, o principal mediador da progressão da HBP. Este efeito promove a diminuição do volume prostático em 18%-28%<sup>10</sup>, atrasa a progressão do seu crescimento<sup>11,12</sup> e, ao fim de seis meses, diminui o PSA em média 50%<sup>13</sup>. Este facto é extremamente relevante no acompanhamento dos doentes medicados com esta classe de fármacos: atingido o *plateau* mais baixo de PSA, qualquer elevação deste (> 0,3 ng/mL) deve levantar a suspeita de neoplasia da próstata, devendo estes doentes ser referenciados a uma consulta de especialidade.

O início de ação dos 5-ARI é mais lento do que o dos alfa-bloqueantes, geralmente entre quatro a seis meses. Os dois 5-ARI existentes são a finasterida<sup>14</sup> e a dutasterida<sup>15</sup>.

A finasterida inibe a isoenzima tipo 2 da 5-alfa-redutase, enquanto a dutasterida inibe ambas as isoenzimas, tipo 1 e tipo 2. Com este duplo bloqueio, a dutasterida inibe a produção de DHT em mais de 90%, enquanto a finasterida em apenas 70%<sup>16</sup>. Foi demonstrado também que a dutasterida apresenta eficácia em doentes com volumes prostáticos a partir dos 30 mL, ao passo que a finasterida poderá não ser mais eficaz do que placebo em doentes com próstatas com < 40 mL de volume<sup>6</sup>. Adicionalmente, a dutasterida parece associar-se a um menor risco de hospitalização relacionada com a HBP (por razões cirúrgicas ou não cirúrgicas), comparativamente à finasterida<sup>15</sup>.

Os inibidores da 5-alfa-redutase, ao contrário dos alfa-bloqueantes, alteram a evolução natural desta doença, reduzem o risco a longo prazo de retenção urinária aguda ou necessidade de cirurgia<sup>17-20</sup>.

Os efeitos adversos dos 5-ARI incluem disfunção erétil, disfunção ejaculatória, diminuição da libido e, raramente, ginecomastia. A avaliação da função sexual pré-tratamento com esta classe de fármacos é fundamental; muitos dos doentes medicados já têm disfunção sexual pré-tratamento e é necessário diferenciar estas queixas, inerentes à própria doença, de um eventual efeito adverso do fármaco. Por outro lado, é importante explicar previamente aos doentes que poderão ocorrer estes efeitos secundários, por forma a diminuir o risco de abandono do medicamento e melhorar a adesão terapêutica.

### Antagonistas dos recetores muscarínicos

Os antagonistas dos recetores muscarínicos atuam através do bloqueio dos recetores da acetilcolina do tecido muscular liso da bexiga. Estão indicados no tratamento da bexiga hiperativa e dos sintomas de armazenamento<sup>6</sup>.

Atualmente, encontram-se disponíveis o cloreto de tróspio, o flavoxato, a fesoterodina, a oxibutinina, a propiverina, a solifenacina e a tolterodina.

Os antagonistas dos recetores muscarínicos demonstraram ser eficazes em doentes com síndrome da bexiga hiperativa e obstrução prostática benigna concomitante, podendo assim ser úteis no tratamento sintomático da incontinência e urgência urinárias nestes doentes<sup>6</sup>.

No que concerne à sua tolerabilidade, deverá considerar-se o risco de efeitos anticolinérgicos como boca seca, obstipação ou dificuldade na micção, bem como a existência de glaucoma de ângulo fechado. A administração em doentes com um volume residual pós-miccional superior a 150 mL deve ser feita com precaução<sup>6</sup>.

### Inibidores da fosfodiesterase 5

Os inibidores da fosfodiesterase 5 atuam reduzindo o tónus do músculo liso do detrusor, próstata e uretra e, no tratamento crónico, aumentando a perfusão sanguínea e oxigenação do trato urinário inferior<sup>6</sup>.

## Sintomas do Trato Urinário Inferior (LUTS) no Homem

Apesar de vários inibidores da fosfodiesterase 5 terem sido estudados em homens com LUTS, apenas o tadalafil, na dose de 5 mg uma vez por dia, está aprovado no tratamento dos sinais e sintomas da hiperplasia benigna da próstata. Atualmente, as *guidelines* recomendam a utilização de inibidores da fosfodiesterase 5 em doentes com LUTS moderados a graves com ou sem disfunção erétil<sup>6</sup>.

Entre os efeitos adversos mais relevantes com estes fármacos, incluem-se o *flushing*, o refluxo gastroesofágico, as cefaleias, a dispepsia, a dor lombar e a congestão nasal. Adicionalmente, estão contraindicados em doentes medicados com nitratos, nicorandilo ou os alfa-bloqueantes doxazosina e terazosina, e em doentes com angina instável, enfarte do miocárdio ou AVC recente (< 3 e < 6 meses, respetivamente), insuficiência cardíaca (estádio NYHA > 2), hipotensão, hipertensão mal controlada, insuficiência hepática ou renal significativas ou história de perda súbita de visão devido a neuropatia ótica isquémica anterior<sup>6</sup>.

### Agonistas beta-3

Os agonistas beta-3 atuam através da estimulação dos recetores beta-3 nas células musculares lisas do detrusor, com o conseqüente relaxamento deste. O mirabegron, único representante da classe, demonstrou ser eficaz no tratamento dos sintomas da bexiga hiperativa, incluindo a frequência, urgência e incontinência<sup>6</sup>. Em termos de tolerabilidade, os efeitos adversos mais comuns nos estudos clínicos foram hipertensão, infeções do trato urinário, cefaleias e nasofaringite; no entanto, ainda não existem estudos a longo prazo e estudos robustos da associação a outras terapêuticas<sup>6</sup>.

### Tratamento antidiurético

O tratamento antidiurético com desmopressina é útil na redução dos episódios de noctúria em homens com poliúria noturna e menos de 65 anos de idade (em homem com 65 ou mais anos de idade, a desmopressina não deverá ser utilizada se existir hiponatremia)<sup>6</sup>.

A desmopressina é um análogo sintético da hormona antidiurética (ou arginina vasopressina), que aumenta a reabsorção de água de osmolaridade da urina e, conseqüentemente, reduz o volume urinário total<sup>6</sup>.

A desmopressina é administrada em toma única à noite, devendo a dose ser titulada e individualizada, de acordo com a resposta de cada doente – iniciar com uma dose baixa de 0,1 mg/dia e aumentar gradualmente (incrementos de dose semanais) até 0,4 mg/dia. A ingestão de líquidos deverá ser restringida na hora antes e nas oito horas após a administração. Devido ao risco de hiponatremia, deverá ser vigiada a concentração sérica de sódio em todos os doentes antes do início do tratamento, durante a fase de titulação de dose e durante o tratamento. Outros efeitos laterais a considerar são a hipertensão, cefaleias e náuseas<sup>6</sup>.

## *Terapêuticas Combinadas*

As terapêuticas combinadas podem ser uma mais valia pela complementaridade no mecanismo de ação que apresentam, sendo recomendada pela OMS a prescrição de associações fixas em detrimento das associações livres no tratamento de patologia crónicas<sup>21</sup>. Por outro lado, o uso de associações fixas permite também melhorar a adesão terapêutica.

### **Terapêutica combinada 5-ARI – alfa-bloqueantes**

A complementaridade dos diferentes mecanismos de ação dos alfa-bloqueantes e inibidores da 5-alfa-redutase (relaxamento muscular e diminuição do volume da próstata) faz com que a sua associação possa trazer benefícios acrescidos para alguns doentes com HBP. Isso foi demonstrada com a associação da finasterida com doxazosina<sup>22</sup> e da dutasterida-tansulosina<sup>23</sup>, nos quais a associação promoveu melhoria dos sintomas da HBP e prevenção da sua progressão *versus* monoterapia.

Este tipo de associação terapêutica deve ser utilizado primariamente em doentes com LUTS moderados a graves e em risco de progressão da doença (volumes prostáticos  $\geq 40$  mL, PSA mais elevados, idade avançada, etc.). A associação terapêutica apenas deve ser utilizada por longos períodos de tempo (mais de 12 meses) e esta questão deve ser debatida com o doente antes de iniciar a terapêutica. Em homens com LUTS moderados pode considerar-se a descontinuação do alfa-bloqueante após seis meses de tratamento<sup>6</sup>.

### **Terapêutica combinada alfa-bloqueantes + antagonistas dos recetores muscarínicos**

Esta associação permite antagonizar simultaneamente os recetores alfa-1 e muscarínicos e foi avaliada em estudos com 4-12 semanas de duração.

Atualmente, estas combinações são recomendadas em doentes com LUTS moderados a graves, quando o alívio dos sintomas de armazenamento é insuficiente com a monoterapia com qualquer um dos fármacos. A associação deve ser usada com precaução em doentes com volume residual pós-miccional  $> 150$  mL<sup>6</sup>.

No que diz respeito à tolerabilidade, são expectáveis os eventos adversos característicos de cada uma das classes, sendo o mais comum a xerostomia. O aumento do volume residual pós-miccional geralmente não tem significado clínico e o risco de retenção urinária é baixo<sup>6</sup>.

## *Terapêutica cirúrgica*

O tratamento cirúrgico fica reservado para os doentes que não respondam à terapêutica farmacológica instituída, que progridam apesar de uma terapêutica combinada ou que apresentem complicações desta doença que indiquem tratamento cirúrgico (**Tabela 7**).

**TABELA 7**

Indicações para terapêutica cirúrgica
HBP refratária à terapêutica médica
Progressão significativa (e.g. alteração em quatro pontos na escala IPSS) de sintomas em doentes tratados medicamente
Retenção urinária refratária ou recorrente
Incontinência por extravasamento
Infeções urinárias recorrentes
Hematúria franca persistente ou recorrente
Litíase vesical
Divertículo vesical
Dilatação do trato urinário superior devido à BPO, com ou sem insuficiência renal

## CRITÉRIOS DE REFERENCIAÇÃO À CONSULTA DE UROLOGIA

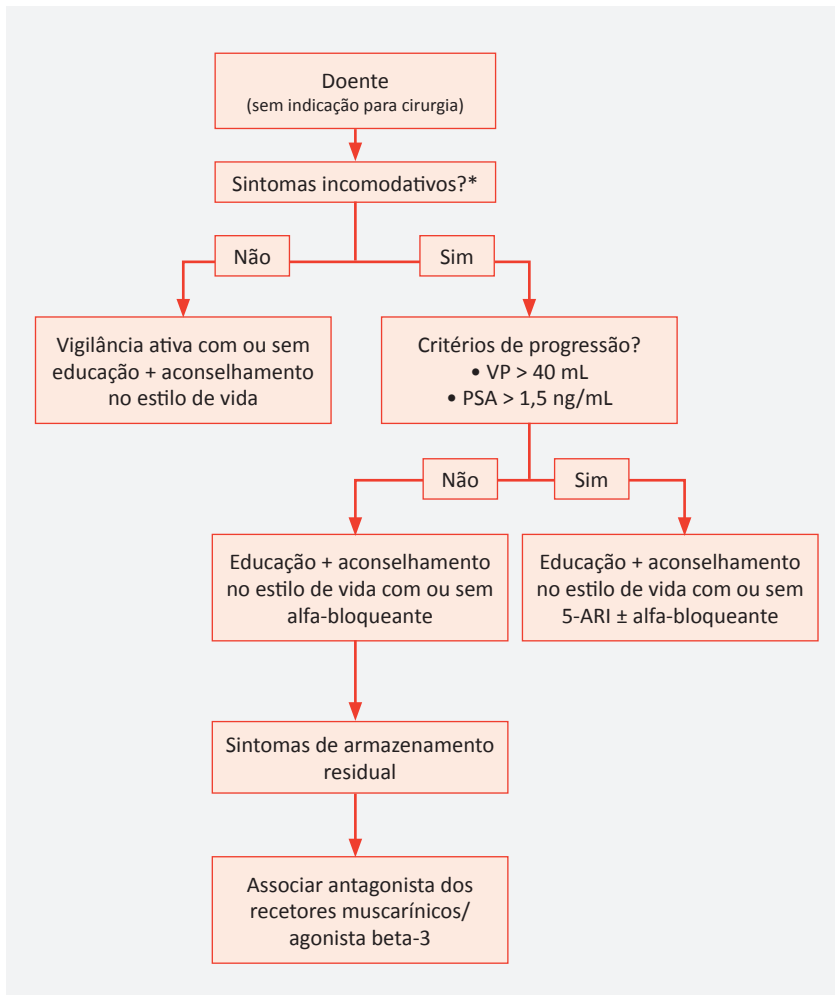
O acompanhamento da maioria dos doentes com HBP deverá ser feito pelos especialistas de Medicina Geral e Familiar, devendo a referenciação a uma consulta especializada de Urologia ser feita em condições bem definidas. Existem vários critérios para esta referenciação, sendo apresentada uma tabela (**Tabela 8**) anexa com os mais relevantes.

Geralmente esta referenciação surge quando há dúvidas no diagnóstico, falta de resposta à terapêutica médica ou quando surge indicação cirúrgica.

**TABELA 8**

CrITÉrios de referenciação à consulta de Urologia
SÍntomas refratÁrios à terapÉutica apesar de tratamento farmacolÓgico adequado
Progressão da doença apesar de tratamento farmacolÓgico adequado
Suspeita de cancro da prÓstata, pelo exame prostÁtico e/ou elevaçÓo dos nÍveis de PSA, especialmente em doentes medicados com 5-ARI
Hematúria recorrente
ITU recorrentes
DivertÍculo e/ou litÍase vesical
RetençÓo urinÁria refratÁria ao tratamento
InsuficiênciA renal pela obstruçÓo

# NORMAS DE ORIENTAÇÃO E ALGORITMOS



\*Caso seja utilizado o IPSS, habitualmente considera-se que os sintomas não são incomodativos com pontuações  $\leq 7$ .

5-ARI: inibidor da 5-alfa-redutase; PSA: antígeno específico da próstata;  
VP: volume prostático



## REFERÊNCIAS

1. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol*. 2003;44(6):637-49.
2. Cornu JN, Cussenot O, Haab F, Lukacs B. A widespread population study of actual medical management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic hyperplasia across Europe and beyond official clinical guidelines. *Eur Urol*. 2010;58(3):450-6
3. Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC, Ewing LL. The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol*. 1984;132(3):474-9.
4. Wei JT, Miner MM, Steers WD, Rosen RC, Seftel AD, Pasta DJ, et al. Benign prostatic hyperplasia evaluation and management by urologists and primary care physicians: practice patterns from the observational BPH registry. *J Urol*. 2011;186(3):971-976.
5. Barry MJ, Fowler FJ, Jr., O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, et al. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association. *J Urol*. 1992;148(5):1549-57; discussion 64.
6. Gravas S, Bach T, Bachmann A, Drake M, Gacci M, Gratzke C, et al. EAU Guidelines on Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology, update March 2017.
7. Direção-Geral da Saúde. Prescrição e Determinação do Antígeno Específico da Próstata – PSA. Norma da Direção-Geral da Saúde n.º 060/2011 de 29/12/2011, atualizada em 01/08/2014.
8. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(1):11-26.
9. Yuan JQ, Mao C, Wong SY, Yang ZY, Fu XH, Dai XY, Tang JL. Comparative Effectiveness and Safety of Monodrug Therapies for Lower Urinary Tract Symptoms Associated With Benign Prostatic Hyperplasia: A Network Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(27):e974.
10. Naslund MJ, Miner M. A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate. *Clin Ther*. 2007;29(1):17-25.
11. Roehrborn CG, Boyle P, Nickel JC, Hoefner K, Andriole G. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology*. 2002;60(3):434-441.
12. Steers WD. 5alpha-reductase activity in the prostate. *Urology*. 2001;58(6 Suppl 1):17-24; discussion.
13. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, Imperato-McGinley J, Walsh PC, McConnell JD, et al. The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med*. 1992;327(17):1185-91.
14. Bartsch G, Rittmaster RS, Klocker H. Dihydrotestosterone and the concept of 5alpha-reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 2000;37(4):367-80.
15. Cindolo L, Fanizza C, Romero M, Pirozzi L, Autorino R, Berardinelli F, Schips L. The effects of dutasteride and finasteride on BPH-related hospitalization, surgery and prostate cancer diagnosis: a record-linkage analysis. *World J Urol*. 2013;31(3):665-71.
16. Nickel JC. Comparison of clinical trials with finasteride and dutasteride. *Rev Urol*. 2004;6 Suppl 9:S31-39.
17. McConnell JD, Bruskewitz R, Walsh P, Andriole G, Lieber M, Holtgrewe HL, et al. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med*. 1998 ;338(9):557-63.
18. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL, Jr., Dixon CM, Kusek JW et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003;349(25):2387-98.
19. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J, Damiao R, Becher E, Minana B, et al. The influence of baseline parameters on changes in international prostate symptom score with dutasteride, tamsulosin, and combination therapy among men with symptomatic benign

## Sintomas do Trato Urinário Inferior (LUTS) no Homem

- prostatic hyperplasia and an enlarged prostate: 2-year data from the CombAT study. *Eur Urol.* 2009;55(2):461-71.
20. Roehrborn CG. BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE. *BJU Int.* 2008;101 Suppl 3:17-21.
  21. Willemsen MJC, et al., Background Paper 7,3 – Priority Medicines for Elderly. OMS, 2013. Disponível em: [http://www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/BP7\\_3Elderly.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP7_3Elderly.pdf)
  22. Kaplan SA, McConnell JD, Roehrborn CG, Meehan AG, Lee MW, Noble WR, et al. Combination therapy with doxazosin and finasteride for benign prostatic hyperplasia in patients with lower urinary tract symptoms and a baseline total prostate volume of 25 ml or greater. *J Urol.* 2006 ;175(1):217-20; discussion 20-21.
  23. Barkin J, Roehrborn CG, Siami P, Haillot O, Morrill B, Black L, et al. Effect of dutasteride, tamsulosin and the combination on patient-reported quality of life and treatment satisfaction in men with moderate-to-severe benign prostatic hyperplasia: 2-year data from the CombAT trial. *BJU Int.* 2009;103(7):919-26.



